
(19) KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1019980009051 A
(43)Date of publication of application: 30. 04. 1998

(21)Application number: 1019960030494
(22)Date of filing: 25.07.1996

(71)Applicant: DONG-A PHARM. CO., LTD.

(72)Inventor: YOO, MOOHI
SON, MI WON
KIM, IK YON
KIM, WON BAE
KIM, SOON HOE
LEE, SANG DEUK
LIM, GEUN JHO
LIM, JOONG IN
AHN, BYOUNG OK
BAIK, NAM GI
KIM, DONG SUNG
OH, TAE YOUNG
RYU, BYUNG KWON
YANG, JAE SUNG
SHIN, HEE CHAN

(51)Int. Cl. C07D311/74

(54) GASTROPROTECTIVE FLAVONE/FLAVANONE COMPOUNDS WITH THERAPEUTIC EFFECT ON INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

(57) Abstract:

The present invention relates to novel flavone/flavanone compounds or their pharmaceutically acceptable salts and process for preparation thereof for protecting gastrointestinal tracts against gastritis, ulcers and inflammatory bowel disease.

Leral status

Patent registration number (1004479180000)
Date of registration (20040831)

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) . Int. Cl.⁶
C07D 311/74

(45) 공고일자 2005년09월28일
(11) 등록번호 10-0447918
(24) 등록일자 2004년08월31일

(21) 출원번호 10-1996-0030494
(22) 출원일자 1996년07월25일

(65) 공개번호 10-1998-0009051
(43) 공개일자 1998년04월30일

(73) 특허권자

동아제약주식회사
서울 동대문구 용두2동 252번지

(72) 발명자

유무희
서울특별시 강남구 개포1동 652 우성3차아파트 5동 801호

손미원
경기도 성남시 분당구 서현동 292 효자촌 임광아파트 313동 501호

김익연
경기도 고양시 덕양구 내유동 668-1

김원배
서울특별시 강남구 개포동 현대아파트 102동 503호

김순희
경기도 수원시 장안구 천천동 333 주공아파트 139동 106호

이상득
서울특별시 강남구 대치2동 은마아파트 21동 604호

임근조
서울특별시 서초구 반포동 경남아파트 2동 711호

임중인
서울특별시 서초구 양재동 9-38 연희주택 302호

안병옥
경기도 용인시 수지읍 풍덕천리 664 동아아파트 111동 203호

백남기
경기도 용인시 이동면 천리 127 동아아파트 1108호

김동성
경기도 용인시 수지읍 풍덕천리 700-1 현대아파트101동 1204호

오태영
서울특별시 동작구 흑석동 93-182 12동 8반

류병권

서울특별시 강동구 고덕동 시영현대아파트 36동405호

양재성

서울특별시 서초구 반포동 한신23차 은방울아파트 30동 1017호

신희찬

서울특별시 관악구 신림4동 485-37

(74) 대리인

이원희

심사관 : 원호준

(54) 대장을포함한위장관보호작용을갖는플라본및플라바논화합물

요약

본 발명은 항위염, 항궤양의 위장관 보호작용 및 항염증성 대장염효과를 갖는 플라본및 플라바논 화합물, 이의 제조방법 및 본 화합물을 함유한 제약 조성물에 관한 것이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 항위염, 항궤양의 위장관 보호작용 및 항염증성 대장염효과를 갖는 플라본및 플라바논 화합물, 이의 제조방법 및 본 화합물을 함유한 제약 조성물에 관한 것이다.

위염, 위궤양 또는 십이지장궤양은 지난 10년동안 발병률이 감소되는 추세일지라도 전 인구의 10%정도가 일생동안 한번은 경험하는 발병률이 높은 질병으로서, 질병의 원인은 아직 자세히 밝혀지지 않고 있으나 위나 십이지장내에서 공격하는 인자들과 공격인자의 자가소화(autodigestion)로부터 조직을 방어하는 과정의 불균형으로 생긴다고 설명된다.

위염, 위궤양에 대한 종래의 치료방법은 주로 제산제 내지는 H_2 길항약, 프로톤 펌프저해제와 같은 산분비억제제를 사용하여 공격인자를 감소시킴으로써 치료효과를 촉진하는 것이었다. 그러나 오메프라졸이나 지속시간이 긴 H_2 길항약의 경우 산분비억제작용이 지나치게 길어서 (24시간 이상), 쥐에게 장기간 투여하였을 때 위장관 점막상피세포에서 이형성증(dysplasia)을 유발한다는 보고도 있고 (Ekman, L. et al., Scand. J. Gastroentrol. 1985, 20 suppl.108: 53), 산분비 억제 약의 장기 투여는 위암의 형성과 관계가 있을 수 있다는 보고도 있으며(Garner, A., Advances in Drug Therapy of Gastrointestinal Ulceration; Garner, A. and Whittle, B.J.R. (Eds.), Wiley & Sons, 1989, 275-88), 또한 실제로는 위궤양 환자들의 대부분은 정상적인 산분비량을 나타내고 있기 때문에 (Baron, J.H., Clinical Tests of Gastric Secretion. Macmillan, London, 1978, 86-119), 제산제 또는 산분비억제약에 의한 치료는 궤양의 치유속도를 현저히 증가시키기는 하지만 원인적 치료는 아니며 궤양의 재발 방지에는 효과가 없다.

반면, 수크랄레이트와 같은 점막보호효과를 갖는 물질(cytoprotective agent)은 임상적으로 적은 재발율을 나타내고 있으며 (Marks, I.N., et al., Scand. J. Gastroentrol. 1983, 18 Suppl.83: 53; Shorrock, C.J., et al., Gut 1990, 31: 26), 이 점은 공격인자의 감소보다는 방어인자의 강화가 이들 병에 있어서 더 양질의 치료를 제공할 수 있다는 것을 시사한다.

산분비에 영향을 주지 않으면서 나타내는 항궤양 효과를 'cytoprotection'이라 한다. 이러한 방어(cytoprotection)효과는 위점막내에서 분비되는 프로스타그란딘에 의한 것으로 설명된다(Robert, A., 1981, Gastroenterology, 16 Suppl.67: 223).

실제 PEI_2 , PGE_2 와 같은 여러종류의 프로스타그란딘들은 위점막에서 분비되며 이 프로스타그란딘들은 여러 병인으로 유발시킨 실험적인 궤양을 억제 시킨다 (Robert. A., 1976. Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research, Raven Press, New York, Vol 2, p.507). 실제로 프로스타그란딘 화합물인 미소프로스톨(misoprostol)이 NSAID 약물에 의해 유도된 위궤양의 예방에 효과있음이 임상적으로 증명되었다 (Graham, D.Y., et al., Lancet 1988, 2: 1277; Edelson, J.T., et al., JAMA 1990, 264. 41).

프로스타그란딘의 방어(cytoprotection)효과의 기전은 점막 혈류량 증가(Guth, P.H., et al., Gastroenterology, 1984, 87: 1083), 점액량 분비 촉진(Allen, A., et al., Gut 1980, 21: 249; Rees, W.D.W., et al., Clin. Sci. 1982, 62: 343), 위 알카리 분비 촉진 (Dayton, M.T., et al., Dig. Dis. Sci. 1983, 28: 449; Miller, T.A., et al., ibid 1983, 28: 641), 위 점막 방어인자 파괴에 대한 억제 효과 (Cheung, L.Y., Prostaglandins 1981, 21: 125), 나트륨의 능동 수송 촉진 (Chaudhury, T.K., et al., Dig. Dis. Sci. 1980, 25: 830), 리소자임(lysozyme)의 안정화 (Ferguson, W.W., et al., Am. Surg. 1973, 177. 648)등을 들 수 있다.

또 생물체의 조직손상의 원인에 대해서는 산소로부터 유도된 유리 라디칼(free radical)과 세포막 과산화지질로 설명하기도 한다 (Fridrich J., Science, 1978, 201: 875; Halliwell B, et al.: Lancet 1984, 1: 1396; Freeman BA, et al., Lab Invest, 1982, 47: 412). 실제로 유리 라디칼 소거제(free radical scavenger)들이 허혈성재관류로 유도된 점막손상에 보호효과를 나타내고(Peery, M.A., et al., Gastroenterology, 1986, 90: 362), NSAID 약물에 의해 유도된 위장관궤양에서도 SOD나 카탈라제(catalase)등의 유리 라디칼 소거제(radical scavenger)가 위장벽을 보호하는 효과를 나타내고 있으며 (Pihan, G., et al., Dig Dis Sci, 1987, 32:1395), 인도메타신과 같은 NSAID 약물은 호중구의 침윤과 활성화를 유도하며, 호중구 활성화에 의해 분비되는 활성산소들이 위장관을 손상시키는 것으로 밝혀지고 있다 (Klebanoff, S.J., Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, New York: Raven, 1988, p.391-444; Vaananen P.M, et al., Am. J. Physiol., 1991, 256: G470-G475).

특히 염증성대장염(Simmonds N.J, et al., Gastroenterology, 1992, 103. 186), 십이지장궤양(Salim A.S, Dig. Dis. Sci., 1989, 35: 73)과 *Helicobacter pylori*에 의한 위장관 손상(Mooney C., et al., Gut, 1991, 32: 853) 에서 이러한 활성산소들의 역할이 밝혀지고 있다.

염증성 장질환(inflammatory bowel disease)은 특발성의 재발율이 높은 만성 난치성 질환으로서 궤양성 대장염과 크론씨병을 포함한다. 궤양성대장염이나 크론씨 대장염 같은 염증성 대장염의 원인이나 병태생리는 확실히 밝혀지지 않았지만 점막염증을 유발하거나 일단 일어난 염증을 지속시킬 수 있는 화학적 매개자인 루코트라이엔(Rachmilewitz, D., et al., Gastroenterology, 1989, 97: 326)이나 활성산소류(Keshavarzian A., et al., Gastroenterology, 1992, 103: 177)가 병인으로 지목되고 있으며, 루코트라이엔 억제제들은(Wallace J.L., et. al., Gastroenterology, 1989, 96: 29; Zingarelli B, et al., Agents Actions 1993, 39. 150) 효과적으로 대장손상을 감소시킨다.

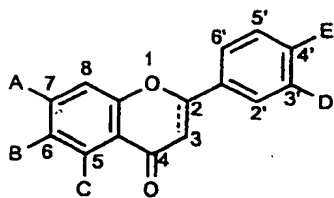
한편, 천연에 존재하는 플라보노이드류의 화합물들은 매우 다양한 효과를 나타내고 있으며, 이들 천연에 존재하는 플라보노이드 중에는 하이포레틴-8-글루코사이드(hypolaetin-8-glucoside), 아피제닌-7,4'-디메틸에테르(apigenin-7,4'-dimethyl ether), 캄페롤(kampferol), 퀘르세틴(quercetin), 나린제닌(naringenin), 헤스페리딘(hesperidine)등과 같이 항궤양효과를 갖는 것이 알려져 있다(J. Pharm. Pharmacol. 1984, 36: 820; Ind. J. Pharm. Sci. 1981, 43: 159; Ind. J. Exp. Biol. 1988, 26: 121; Phytotherapy Res. 1992, 6: 168; ibid, 1988, 2: 137).

또한 Ares등(1995)은 천연이 아닌 합성된 플라본 유도체로서 4'-플로로-5-메톡시 플라본등의 물질이 위보호작용을 갖는다고 보고 하였다(USP 5,399,584). 이에 본 발명자들은 플라보노이드류의 화합물들은 작은 구조의 변화로도 여러가지 다른 효과를 나타내기 때문에 많은 플라보노이드 화합물을 합성하여 스크리닝한 결과, 구조식 (I)의 적절히 치환된 플라본 및 플라바논 화합물 및 그 염이 대장을 포함한 위장관에서 위의 알려진 기존의 여러물질보다 효력이 훨씬 높은 점막보호(cytoprotection)작용이 있는 사실을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 구조식(I)의 플라본 또는 플라바논 화합물 및 약학적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다.

[화학식 1]



(I)

구조식(I)에서 A, B, C는 각각 같거나 다르며 수소, 히드록시, 치환되지 않은 또는 한개 치환된 알킬옥시 또는 시클로알킬 옥시이다. 바람직한 알킬옥시의 치환기로는 히드록시, 카르복시, 카르복시의 알킬에스터, 카르복사마이드, N-모노 또는 다이알킬 카르복사마이드, N-히드록시 카르복사마이드, N-히드록시 N-알킬 카르복사마이드, 치환 또는 치환되지 않은 벤젠환 이다. D, E는 각각 같거나 다르며 수소, 히드록시, 탄소수가 1개 내지 6개를 갖는 일직선 또는 가지달린 사슬로 배열할 수 있는 저급 알킬옥시이다. 2-와 3-위치사이의 본드결합은 단중 또는 이중결합이다.

또한 본발명은 구조식(I)의 플라본 또는 플라바논 화합물 및 약학적으로 허용되는 그의 염의 제조방법에 관한 것이다.

또한 본 발명은 구조식(I)의 플라본 또는 플라바논 화합물 및 약학적으로 허용되는 그의 염이 위염, 위궤양 등의 위장질환 또는 궤양성 대장염이나 크론씨병등의 염증성 대장질환의 치료제로서 사용되는 용도에 관한 것이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명의 구조식(I)의 플라본 및 플라바논 유도체들은 다음의 방법으로 제조된다. 명명시의 치환기의 위치에 관한 번호는 상기한 구조식(I)에 표시된 바와 같다.

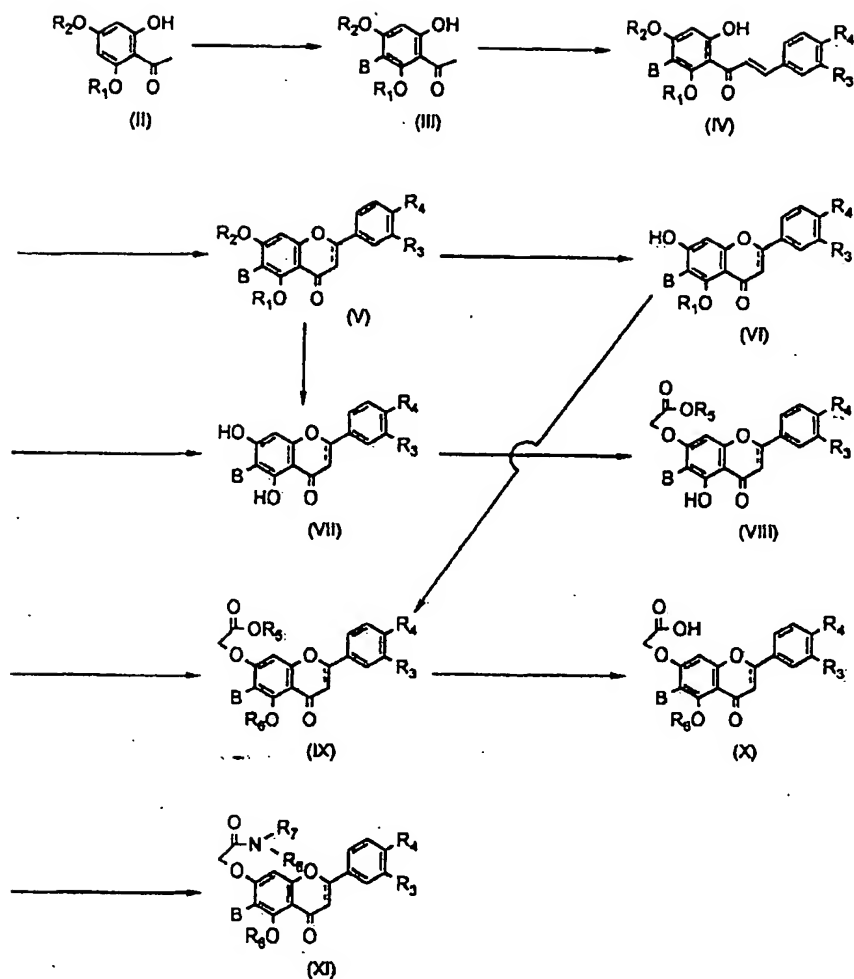
A, B, C가 적절하게 치환된 2-히드록시 아세토펜과 B, E가 적절하게 치환된 벤즈알데히드를 알돌반응시켜서 칼콘을 얻고 이것을 환화하여 구조식(I)의 플라본 또는 플라바논의 골격구조를 만들고 2-히드록시 아세토펜과 벤즈알데히드에 적절하게 보호되어 치환되었던 그룹은 탈보호하여 이에 원하는 치환기를 도입하면 구조식 (I)의 플라본 또는 플라바논 유도체를 얻을 수 있다.

이 때 칼콘에 이산화셀레늄과 함께 이소아밀알콜 또는 디메틸설폭사이드를 반응용매로 비점까지 가열교반하면 2-와 3-위치의 본드결합이 이중결합인 플라본유도체가 얻어 질 수 있고, 화합물 IV에 황산을 넣고 환류시키면 2-와 3-위치의 본드 결합이 단중결합인 플라바논유도체가 얻어 질 수도 있다.

제조방법은 A, B, C, B, E의 치환 상태에 따라 아래와 같이 대별할 수 있다.

<1> A, C가 각각 히드록시 또는 치환 또는 치환되지 않은 알킬옥시의 경우는 다음의 경로로 합성되어진다.

[화학식 2]



B가 수소가 아니고 알킬옥시인 경우는 화합물 II에 Elbs persulfate oxidation 방법으로 히드록시기를 도입하며 (J. Org. Chem. 1984, 49: 645) 이 때 사용되는 염기로는 수산화나트륨 수용액 또는 테트라알킬 암모늄 히드록사이드 수용액도 좋다. 도입된 히드록시기를 적당한 알킬화제로 알킬화하면 적절하게 치환된 화합물 III을 얻을 수 있고 화합물 IV는 화합물 III과 R₃, R₄로 적절하게 치환된 벤즈알데하이드와 알돌반응하여 얻을 수 있다. 이 반응의 용매로는 메탄올, 에탄올과 같은 저급알코올을 사용하고 물과 혼합용매로 사용할 수도 있다.

이렇게 하여 얻어진 화합물 IV를, 이산화셀레늄과 함께 이소아밀알콜 또는 디메틸설폭사이드를 반응용매로 비점까지 가열교반하면 2-와 3-위치의 본드결합이 이중결합인 플라본유도체(화합물 V)가 얻어 질 수 있고 황산과 반응시키면 2-와 3-위치의 본드결합이 단중결합인 플라바논유도체(화합물 V)가 얻어 질 수도 있다.

R₁, R₂는 각각 같거나 다르며 메틸, 벤질, 벤조일 등과 같이 폐색시기의 적절한 보호기이거나 또는 최종물질에서 필요로 하는 적당한 알킬 또는 시클로알킬이다. R₁, R₂에 각각 다른 보호기를 사용하였을 때에는 필요에 따라 반응조건을 달리함으로써 순차적으로(V→VI→VII) 또는 한꺼번에(V→VII) 제거할 수 있다. 예를 들면 R₁가 메틸, R₂가 벤질인 경우 R₂는 금속 촉매하에서 수소와 반응시켜 선택적으로 제거되며 R₁는 알루미늄 크로라이드 같은 루이스산으로 순차적으로 제거할 수 있고 삼염화보론이나 염산과 초산을 이용하면 동시에 R₁, R₂를 제거할 수도 있다.

폐색시의 보호기는 위에 전술한 바와 같이 필요에 따라 순차적으로 또는 한꺼번에 제거할 수 있다. VI이나 VII의 화합물에 한 당량의 카르복시기가 보호된 알파할로 아세테이트를 염기존재하에 극성용매중에서 반응시키면 7-위치의 히드록시기만 선택적으로 알킬화된 화합물 VIII을 얻을 수 있다.

VIII의 화합물을 DMF와 같은 극성용매 중에서 염기 존재하에 알킬할라이드 R_6X 와 반응시키면 5위치의 히드록시가 알킬화된 화합물 IX를 얻을 수 있다.

사용된 카르복실 보호기에 따라 적당한 탈보호기 제거방법을 이용하면 화합물 IX로부터 화합물 X를 얻을 수 있고 여기에 R_7R_8NH 와 축합 반응하면 원하는 아마이드화합물 XI가 된다. 이 때 R_7, R_8 은 각각 같거나 다르며 수소, 알킬, 히드록시, 알콕시가 될 수 있다. 축합반응은 DCC (dicyclohexyl carbodiimide) 또는 EDC (1- (3-dimethylaminopropyl) -3-ethyl-carbodiimide)를 이용하는 디하이드레이션 반응일 수도 있고 카르복실기를 먼저 산무수물나 산염화물과 같이 반응성이 강한 물질로 만든 후 R_7R_8NH 과 반응시켜 얻을 수도 있다.

<2> A, B, C가 각각 수소인 경우는 그에 대응하는 적절히 치환 된 2-히드록시아세토페논을 출발로 하여 위의 화학식 2와 유사한 경로를 통하여 합성 되어진다.

이하 본 발명을 실시예에 의해 설명한다

실시예에서는 위의 내용과 아울러 그 유도체 제조방법을 좀 더 자세히 설명하는 것으로서, 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

I. A가 히드록시이고, B가 알킬옥시이고, C, D, E가 수소, 히드록시 또는 알킬옥시인 경우

1. 플라본의 제조

<실시예1> 7-히드록시-3', 4', 5, 6-테트라메톡시플라본

1) 4-벤질옥시-2,5-디히드록시-6-메톡시 아세토페논의 제조

4-벤질옥시-2-히드록시-6-메톡시 아세토페논(14.83g, 54.5mmol)을 피리딘(33.4mL, 7.6당량)과 35% 테트라에틸암모늄히드록사이드 수용액(291.7mL, 13당량)에 녹인다. 칼륨 퍼설페이트(26g, 1.7당량)를 300mL의 물에 현탁시킨 것을 천천히 가한후 실온에서 24시간 교반한다. 농염산으로 0℃에서 pH 1 내지 2로 맞춘후 감압여과한다. 여액은 디에틸에테르로 한번 세척한 후 여기에 나트륨 비설파이트 5.8g, 농염산 56.4mL, 벤젠 113mL를 넣고 30분간 환류시킨다. 실온으로 냉각한 후 디에틸에테르나 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조한 후 용매를 감압증류하여 제거하면 원하는 생성물(7g, 45%)을 얻는다.

$NMR(CDCl_3)$: 13.11(s, 1H), 7.3(m, 5H), 6.32(s, 1H), 5.11(s, 2H), 4.64(br s, 1H), 3.95(s, 3H), 2.66(s, 3H)

2) 4-벤질옥시-2-히드록시-5,6-디메톡시 아세토페논의 제조

4-벤질옥시-2,5-디히드록시-6-메톡시 아세토페논(2.1g, 7.3mmol)을 아세톤 24mL에 녹인후 디메틸 황산(0.68mL, 0.9당량)을 가한다. 5시간 환류시킨 후 실온으로 냉각시킨다. 아세톤을 감압증류하여 제거한 후 잔류물을 에틸 아세테이트에 희석하고 물로 세척한다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조한 후 용매를 감압증류하여 제거하면 1.7g(77%)의 생성물을 얻는다.

$NMR(CDCl_3)$: 13.36(s, 1H), 7.33(m, 5H), 6.27(s, 1H), 5.11(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.78(s, 3H), 2.63(s, 3H)

3) 4-벤질옥시-2-히드록시-3', 4', 5, 6-테트라메톡시칼콘의 제조

4-벤질옥시-2-히드록시-5,6-디메톡시아세토페논(1.6g, 5.3mmol)과 3, 4-디메톡시벤즈알데히드(1g, 1.2당량)를 15mL의 에탄올에 현탁시킨후 수산화칼륨 3g을 15mL의 물에 녹인 것을 천천히 가한다. 24시간 실온에서 교반시킨 후 용매를 농축하여 잔류물을 톨로로포름으로 희석 후 나트륨비설파이트 수용액과 소금물로 세척한다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조한 후 용매를 제거하고 잔류물을 에탄올 하에서 재결정하면 1.8g(75%)의 생성물을 얻는다.

$NMR(CDCl_3)$: 13.66(s, 1H), 7.80(m, 2H), 7.4(m, 5H), 7.19(m, 2H), 6.89(d, J=8.3Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 5.13(s, 2H), 3.92(s, 6H), 3.90(s, 3H), 3.84(s, 3H)

4) 7-벤질옥시-3',4',5,6-테트라메톡시플라본의 제조

4-벤질옥시-2-히드록시-3',4', 5, 6-테트라메톡시칼콘(1.6235g, 3.6mmol)을 이소아밀 알코올 52mL에 현탁시킨 후 셀레늄 디옥사이드(4g, 10당량)를 실온에서 가한 후 6~7시간 환류시킨다. 실온으로 냉각한 후 셀라이트를 통해 감압여과하고 여액중 이소아밀 알코올을 감압증류하여 제거한후 나머지를 클로로포름으로 희석하여 물, 중탄산나트륨 수용액, 소금물로 닦아준다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조한 후 용매를 제거한다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피하여 1.24g(77%)의 생성물을 얻는다.

$NMR(CDCl_3)$: 7.33(m, 7H), 6.93(d, J=8.6Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 6.55(s, 1H), 5.20(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.92(s, 3H) 3.90(s, 3H)

5) 7-히드록시-3',4',5,6-테트라메톡시플라본의 제조

7-벤질옥시-3', 4', 5, 6-테트라메톡시플라본 (5.62g, 12.5mmol)을 클로로포름에 녹인 후 10% 팔라듐/카본(1.06g, 0.08당량)을 가한다. 수소압력하에 실온에서 교반한다. 반응이 끝난 후 셀라이트를 통해 감압여과하고 여액을 감압증류하여 용매를 제거하면 4.44g(98%)의 생성물을 얻는다.

$NMR(CDCl_3)$: 7.35(dd, 1H), 7.29(d, J=2.0Hz, 1H), 6.94(d, J=8.5Hz, 1H), 6.87(s, 1H) 6.56(s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.92(s, 3H)

<실시예2> 5,7-디히드록시-3', 4', 6-트리메톡시플라본

7-히드록시-3', 4', 5, 6-테트라메톡시플라본(4.44g, 12.4mmol)을 88mL의 아세트니트릴에 현탁시킨후 삼염화알루미늄(8.27g, 5당량)을 실온에서 가하고 1시간반 동안 환류시킨후 반응용매를 감압증류하여 제거한다. 잔류물에 10%염산 수용액과 클로로포름을 넣고 용액이 맑아질때까지 환류시킨다. 실온으로 냉각시킨후 유기층을 물과 소금물로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조시킨후 용매를 감압증류하여 제거한다. 잔류물을 메탄올에서 재결정하면 3.18g(74%)의 생성물을 얻는다.

$NMR(CDCl_3)$: 13.05(s, 1H), 7.50(dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.31(d, J=2.1Hz, 1H), 6.96(d, J=8.5Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 6.56(s, 1H), 6.48(br s, 1H), 4.06(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.95(s, 1H),

<실시예3> 7-히드록시-3', 4', 5-트리메톡시-6-노르말프로필옥시플라본

4-벤질옥시-2,5-디히드록시-6-메톡시 아세트페논을 출발물질로 하여 실시예 1의 2),3),4),5) 과 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 4-벤질옥시-2-히드록시-6-메톡시-5-노르말프로필옥시아세트페논의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.34(s, 1H), 7.37(s, 5H), 6.28(s, 1H), 5.09(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.85(t, J=6.6Hz, 1H), 2.63(s, 3H), 1.74(m, 2H), 0.98(t, J=7.5Hz, 1H)

2) 4-벤질옥시-2-히드록시-3',4',6-트리메톡시-5-노르말프로필옥시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.70(s, 1H), 7.80(q, 2H), 7.39(m, 5H), 7.23(dd, 1H), 7.14(d, J=1.8Hz, 1H), 6.89(d, J=8.3Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 5.12(s, 1H), 3.9(m, 11H), 1.77(m, 2H), 1.00(t, J=7.4Hz, 3H)

3) 7-벤질옥시-3',4',5-트리메톡시-6-노르말프로필옥시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.42(m, 7H), 6.95(d, $J=8.4Hz$, 1H), 6.84(s, 1H), 6.56(s, 1H), 5.20(s, 2H), 3.99(t, 2H), 3.98(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.94(s, 3H), 1.77(m, 2H), 1.01(t, $J=7.3Hz$, 3H)

4) 7-히드록시-3',4',5-트리메톡시-6-노르말프로필옥시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.48(dd, 1H), 7.30(d, $J=2.2Hz$, 1H), 6.95(d, $J=8.5Hz$, 1H), 6.56(s, 1H), 6.38(s, 1H), 4.17(t, $J=6.6Hz$, 1H), 3.95(s, 6H), 3.94(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.03(t, $J=7.3Hz$, 3H)

<실시예4> 5,7-디히드록시-3',4'-디메톡시-6-노르말프로필옥시플라본

7-히드록시-3',4',5-트리메톡시-6-노르말프로필옥시플라본을 출발물질로 하여 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 13.04(s, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.32(d, $J=2.1Hz$, 1H), 6.96(d, $J=8.5Hz$, 1H), 6.59(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.49(s, 1H), 4.21(t, $J=6.8Hz$, 2H), 3.96(s, 3H), 3.95(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.03(t, $J=7.4Hz$, 3H)

<실시예5> 7-히드록시-3',4',5-트리메톡시-6-노르말펜틸옥시플라본

4-벤질옥시-2,5-디히드록시-6-메톡시 아세트페논을 출발물질로 하여 실시예 3과 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 4-벤질옥시-2-히드록시-6-메톡시-5-노르말펜틸옥시아세트페논의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.36(s, 1H), 7.37(m, 5H), 6.28(s, 1H), 5.08(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.88(t, $J=6.6Hz$, 2H), 2.63(s, 3H), 1.71(m, 2H), 1.36(m, 4H), 0.86(t, $J=6.8Hz$, 3H)

2) 4-벤질옥시-2-히드록시-3',4',6-트리메톡시-5-노르말펜틸옥시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.69(s, 1H), 7.80(q, 2H), 7.4(m, 5H), 7.22(dd, 1H), 7.14(d, $J=1.8Hz$, 1m), 6.34(s, 1H), 5.11(s, 2H), 3.94(t, 2H), 3.93(s, 3H), 3.92(s, 6H), 1.74(m, 2H), 1.31(m, 4H), 0.87(t, $J=6.9Hz$, 3H)

3) 7-벤질옥시-3',4',5-트리메톡시-6-노르말펜틸옥시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.39(m, 7H), 6.95(d, $J=8.4Hz$, 1H), 6.84(s, 1H), 6.56(s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.03(t, $J=6.5Hz$, 2H), 3.97(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.94(s, 3H), 1.77(m, 2H), 1.39(m, 4H), 0.86(t, $J=6.9Hz$, 3H)

4) 7-히드록시-3',4',5-트리메톡시-6-노르말펜틸옥시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.48(dd, 1H), 7.30(d, $J=2.1Hz$, 1H), 6.95(d, $J=8.6Hz$, 1H), 6.87(s, 1H), 6.56(s, 1H), 6.40(s, 1H), 4.20(t, $J=6.8Hz$, 2H), 3.95(s, 6H), 3.94(s, 3H), 1.77(m, 2H), 1.42(m, 4H), 0.91(t, 3H)

<실시예6> 5,7-디히드록시-3',4'-디메톡시-6-노르말펜틸옥시플라본

7-히드록시-3',4',5-트리메톡시-6-노르말펜틸옥시플라본을 출발물질로 하여 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 13.01(s, 1H), 7.47(dd, $J=8.4, 2.1Hz$, 1H), 7.29(d, $J=2.0Hz$, 1H), 6.94(d, $J=8.5Hz$, 1H), 6.58(s, 1H), 6.57(s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.22(t, $J=6.7Hz$, 2H), 3.94(s, 3H), 3.93(s, 3H), 1.77(m, 2H), 1.39(m, 4H), 0.91(t, $J=6.9Hz$, 3H)

<실시예7> 6-메톡시-7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라본

4-벤질옥시-2,5-디히드록시-6-메톡시 아세토페논을 출발물질로 하여 실시예 3과 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 4-벤질옥시-5-에톡시-2-히드록시-6-메톡시아세토페논의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.35(s, 1H), 7.35(m, 5H), 6.27(s, 1H), 5.10(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.97(q, 2H), 2.63(s, 3H), 1.34(t, J=6.9Hz, 1H)

2) 4-벤질옥시-5-에톡시-2-히드록시-3',4',6-트리메톡시 칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.64(s, 1H), 7.80(s, 2H), 7.36(m, 5H), 7.23(dd, 1H), 7.14(d, J=2.0Hz, 1H), 6.89(d, J=8.3Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.03(q, J=7.1Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.92(s, 3H), 1.37(t, J=6.5Hz, 3H)

3) 7-벤질옥시-6-에톡시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.37(m, 7H), 6.95(d, J=8.5Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 6.56(s, 1H), 5.20(s, 2H), 4.13(q, J=7.1Hz, 2H), 3.99(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.94(s, 3H), 1.37(t, J=6.9Hz, 3H)

4) 6-에톡시-7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.48(dd, 1H), 7.30(d, J=2.1Hz, 1H), 6.95(d, J=8.5Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.38(s, 1H), 4.30(q, J=7.0Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.94(s, 3H), 1.39(t, J=7.0Hz, 3H)

<실시예8> 6-에톡시-5,7-디히드록시-3',4'-다메톡시플라본

6-에톡시-7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라본을 출발물질로 하여 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 13.03(s, 1H), 7.48(dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.30(d, J=2.0Hz, 1H), 6.95(d, J=8.5Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 6.56(s, 1H), 6.54(s, 1H), 4.31(q, J=7.0Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 3.94(s, 3H), 1.38(t, J=6.9Hz, 3H)

<실시예9> 6-노르말부틸옥시-7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라본

4-벤질옥시-2,5-디히드록시-6-메톡시 아세토페논을 출발물질로 하여 실시예 3과 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 4-벤질옥시-5-노르말부틸옥시-2-히드록시-6-메톡시아세토페논의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.33(s, 1H), 7.35(m, 5H), 6.28(s, 1H), 5.09(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.87(t, 2H), 2.63(s, 3H), 1.69(m, 2H), 1.45(m, 2H), 0.90(t, 3H)

2) 4-벤질옥시-5-노르말부틸옥시-2-히드록시-3',4',6-트리메톡시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.69(s, 1H), 7.80(d, 2H), 7.37(m, 5H), 7.23(dd, 1H), 7.14(d, J=1.9Hz, 1H), 6.89(d, J=8.3Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 5.11(s, 2H), 3.94(t, 2H), 3.93(s, 3H), 3.92(s, 6H), 1.71(m, 2H), 1.42(m, 2H), 0.91(t, J=7.3Hz, 3H)

3) 7-벤질옥시-6-노르말부틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.38(m, 7H), 6.95(d, J=8.5Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 6.57(s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.04(t, J=6.4Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.94(s, 3H), 1.75(m, 2H), 1.52(m, 2H), 0.90(t, J=7.3Hz, 3H)

4) 6-노르말부틸옥시-7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.50(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.87(s, 1H), 6.56(s, 1H), 6.37(s, 1H), 4.21(t, 2H), 3.95(s, 6H), 3.94(s, 3H), 1.76(m, 2H), 1.51(m, 2H), 0.97(t, J=7.3Hz, 3H)

<실시에 10> 6-노르말부틸옥시-5,7-디히드록시-3',4'-디메톡시플라본

6-노르말부틸옥시-7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라본을 출발물질로 하여 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 13.00(s, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.29(d, 1H), 6.93(d, J=8.5Hz, 1H), 6.57(br s, 1H), 6.56(s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.22(t, J=6.66Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 3.92(s, 3H), 1.73(m, 2H), 1.45(m, 2H), 0.95(t, J=7.3Hz, 3H)

<실시에 11> 7-히드록시-4',5,6-트리메톡시플라본

4-벤질옥시-2-히드록시-5,6-디메톡시 아세토펜을 출발물질로 하여 실시예 3과 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 4-벤질옥시-2-히드록시-4',5,6-트리메톡시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.66(s, 1H), 7.82(s, 2H), 7.58(d, J=8.7Hz, 2H), 7.38(m, 5H), 6.92(d, J=8.7Hz, 2H), 6.33(s, 1H), 5.13(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.84(s, 6H)

2) 7-벤질옥시-4',5,6-트리메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.78(d, 2H), 7.38(m, 5H), 6.97(d, 2H), 6.82(s, 1H), 6.54(s, 1H), 6.21(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.86(s, 3H)

3) 7-히드록시-4',5,6-트리메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.79(d, J=9.1Hz, 2H), 6.98(d, J=8.9Hz, 2H), 6.85(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.46(s, 1H), 4.02(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.86(s, 3H)

<실시에 12> 5,7-디히드록시-4',6-디메톡시플라본의 제조

7-히드록시-4',5,6-트리메톡시플라본을 출발물질로 하여 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 13.08(s, 1H), 7.82(d, J=9.0Hz, 2H), 7.00(d, J=8.9Hz, 2H), 6.57(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.49(s, 1H), 4.03(s, 3H), 3.87(s, 3H)

<실시에 13> 7-히드록시-5,6-디메톡시플라본

4-벤질옥시-2-히드록시-5,6-디메톡시 아세토펜을 출발물질로 하여 실시예 1의 3), 4), 5) 와 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 4-벤질옥시-2-히드록시-5,6-디메톡시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.55(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.45(m, 10H), 6.34(s, 1H), 5.14(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.84(s, 3H)

2) 7-벤질옥시-5,6-디메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.86(m, 2H), 7.45(m, 8H), 6.85(s, 1H), 6.64(s, 1H), 5.22(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.92(s, 3H)

3) 7-히드록시-5,6-디메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.84(m, 2H), 7.49(m, 3H), 6.88(s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.42(s, 1H), 4.03(s, 3H), 3.97(s, 3H)

<실시예 14> 5,7-디히드록시-6-메톡시플라본

7-히드록시-5,6-디메톡시플라본을 출발물질로 하여 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 12.99(s, 1H), 7.87(m, 2H), 7.52(m, 3H), 6.64(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.50(s, 1H), 4.03(s, 3H)

<실시예 15> 3',7-디히드록시-4',5,6-트리메톡시플라본

4-벤질옥시-2-히드록시-5,6-디메톡시 아세토펜을 출발물질로 하여 실시예 1의 3), 4), 5) 과 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 3',4-디벤질옥시-2-히드록시-4',5,6-트리메톡시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.61(s, 1H), 7.72(s, 2H), 7.33(m, 12H), 6.90(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.33(s, 1H), 5.20(s, 2H), 5.13(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.84(s, 3H)

2) 3',7-디벤질옥시-4',5,6-트리메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.41(m, 12H), 6.96(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.78(s, 1H), 6.49(s, 1H), 5.21(s, 2H), 5.20(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.91(s, 3H)

3) 3',7-디히드록시-4',5,6-트리메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3 + DMSO-d_6 + D_2O)$: 7.27(m, 2H), 6.82(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.72(s, 1H), 6.40(s, 1H), 3.84(s, 6H)

<실시예 16> 3',5,7-트리히드록시-4',6-디메톡시플라본

3',7-디히드록시-4',5,6-트리메톡시플라본 을 출발물질로 하여 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 12.96(br s, 1H), 10.45(br s, 1H), 9.31(br s, 1H), 7.45(dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.37(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.00(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.60(s, 1H), 6.51(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.76(s, 3H)

<실시예 17> 7-히드록시-3', 4', 6-트리메톡시플라본

2-히드록시-4-벤질옥시 아세토펜을 출발물질로 하여 실시예 1과 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 4-벤질옥시-2,5-디히드록시아세토펜의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 12.41(s, 1H), 7.35(m, 5H), 7.21(s, 1H), 6.51(s, 1H), 5.27(br s, 1H), 5.12(s, 2H), 2.51(s, 3H)

2) 4-벤질옥시-2-히드록시-5-메톡시아세토펜의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 12.54(s, 1H), 7.35(m, 5H), 7.09(s, 1H), 6.17(s, 1H), 5.16(s, 2H), 3.85(s, 3H), 2.53(s, 3H)

3) 4-벤질옥시-2-히드록시-3',4',5-트리메톡시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.32(s, 1H), 7.49(m, 10H), 6.90(d, 1H), 6.54(s, 1H), 5.18(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.89(s, 3H)

4) 7-벤질옥시-3',4',6-트리메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.43(m, 8H), 7.00(s, 1H), 6.95(s, 1H), 6.69(s, 1H), 5.26(s, 2H), 3.97(s, 3H)

5) 7-히드록시-3',4',6-트리메톡시플라본의 제조

$NMR(DMSO-d_6)$: 7.63(dd, 1H), 7.53(d, 1H), 7.35(s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.05(d, 1H), 6.88(s, 1H), 3.87(s, 6H), 3.83(s, 3H)

<실시예18> 3',4',7-트리히드록시-5,6-디메톡시플라본

4-벤질옥시-2-히드록시-5,6-디메톡시 아세토펜을 출발물질로 하여 실시예 1의 3),4),5) 과 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 3',4',4-트리벤질옥시-2-히드록시-5,6-디메톡시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.63(s, 1H), 7.72(s, 2H), 7.33(m, 17H), 6.93(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.33(s, 1H), 5.21(s, 4H), 5.13(s, 2H), 3.84(s, 6H)

2) 3',4',7-트리벤질옥시-5,6-디메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.39(m, 17H), 6.92(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.77(s, 1H), 6.49(s, 1H), 5.21(s, 6H), 3.92(s, 3H), 3.91(s, 3H)

3) 3',4',7-트리히드록시-5,6-디메톡시플라본의 제조

$NMR(DMSO-d_6)$: 10.67(bs, 1H), 7.33(s, 1H), 7.31(d, 1H), 6.86(d, 1H), 6.84(s, 1H), 6.42(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.76(s, 3H)

<실시예19> 3',4',5,7-테트라히드록시-6-메톡시플라본

3',4',7-트리히드록시-5,6-디메톡시플라본을 출발물질로 하여 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(DMSO-d_6)$: 13.07(br s, 1H), 10.68(br s, 1H), 9.89(br s, 1H), 9.37(br s, 1H), 7.39(d, 1H), 7.38(s, 1H), 6.87(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.65(s, 1H), 6.54(s, 1H), 3.74(s, 3H)

<실시예20> 5-히드록시-3',4',6,7-테트라메톡시플라본

3',4',5,6,7-펜타메톡시플라본을 출발물질로 하여 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 12.73(s, 1H), 7.50(dd, $J=8.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.32(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.96(dd, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.58(s, 1H), 6.53(s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.91(s, 3H)

<실시예21> 7-히드록시-6-노르말펜틸옥시플라본

4-벤질옥시-2-히드록시 아세토펜을 출발물질로 하여 실시예 1과 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 4-벤질옥시-2-히드록시-5-노르말펜틸옥시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.29(s, 1H), 7.58(m, 13H), 6.53(s, 1H), 5.14(t, 2H), 4.01(t, J=6.5Hz, 2H), 1.80(m, 2H), 1.40(m, 4H), 0.92(t, J=6.6Hz, 3H)

2) 7-벤질옥시-6-노르말펜틸옥시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.60(m, 11H), 7.01(s, 1H), 6.75(s, 1H), 5.25(s, 2H), 4.12(t, J=6.6Hz, 2H), 1.87(m, 2H), 1.40(m, 4H), 0.92(t, J=6.9Hz, 3H)

3) 7-히드록시-6-노르말펜틸옥시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.90(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.50(m, 3H), 7.07(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.35(br s, 1H), 4.17(t, J=6.6Hz, 2H), 1.83(m, 2H), 1.40(m, 4H), 0.94(t, J=6.9Hz, 3H)

<실시예22> 7-히드록시-3',4'-디메톡시-6-노르말펜틸옥시플라본

4-벤질옥시-2-히드록시 아세토펜을 출발물질로 하여 실시예 1과 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 4-벤질옥시-2-히드록시-3',4'-디메톡시-5-노르말펜틸옥시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.34(s, 1H), 7.36(m, 1H), 6.53(s, 1H), 5.15(s, 2H), 4.00(t, 2H), 3.95(s, 3H), 3.92(s, 3H), 1.75(m, 2H), 1.43(m, 4H), 0.92(t, 3H)

2) 7-벤질옥시-3',4'-디메톡시-6-노르말펜틸옥시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.21(m, 10H), 6.69(s, 1H), 5.25(s, 3H), 4.11(t, 2H), 3.96(s, 3H), 3.94(s, 3H), 1.87(m, 2H), 1.43(m, 4H), 0.91(t, 3H)

3) 7-히드록시-3',4'-디메톡시-6-노르말펜틸옥시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.54(s, 1H), 7.51(dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.33(d, J=2.1Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 6.95(d, J=8.6Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.95(d, J=8.6Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.42(br s, 1H), 4.15(t, J=6.6Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 3.94(s, 3H), 1.85(m, 2H), 1.42(m, 4H), 0.92(t, J=6.9Hz, 3H)

<실시예23> 5, 7-디히드록시-6-메톡시-4'-치오메톡시플라본

1) 4-벤질옥시-2-히드록시-5,6-디메톡시-4'-치오메톡시칼콘의 제조

4-벤질옥시-2-히드록시-5,6-디메톡시 아세토펜을 출발물질로 하여 실시예 1의 3)과 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 13.61(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.4(m, 9H), 6.33(s, 1H), 5.13(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.83(s, 3H), 2.59(s, 3H)

2) 7-벤질옥시-5,6-디메톡시-4'-치오메톡시플라본의 제조

4-벤질옥시-2-히드록시-5,6-디메톡시-4'-치오메톡시칼콘을 출발물질로 하여 실시예 1의 4)과 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 7.56(m, 9H), 6.83(s, 1H), 6.60(s, 1H), 5.21(t, 2H), 3.98(s, 3H), 3.91(s, 3H), 2.52(s, 3H)

3) 5,7-디히드록시-6-메톡시-4'-치오메톡시플라본의 제조

7-벤질옥시-5,6-디메톡시-4'-치오메톡시플라본을 출발물질로 하여 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 13.00(s, 1H), 7.76(d, 2H), 7.31(d, 2H), 6.59(s, 1H), 6.58(s, 1H), 4.02(s, 3H), 2.52(s, 3H)

2. 플라바논의 제조

<실시예 24> 5,7-디히드록시-3',4',6-트리메톡시플라바논

1) 7-벤질옥시-3',4',5,6-테트라메톡시플라바논의 제조

4-벤질옥시-2-히드록시-3',4',5,6-테트라메톡시칼콘(2.5g, 5.55mmol)을 4%황산/메탄올(150mL)에 현탁시킨후 맑은 용액이 될때까지 클로로포름을 가한다. 5~6시간 환류시킨후 반응용매를 감압증류하여 제거한 후 잔류물을 클로로포름에 희석한 후 물로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고 용매를 감압증류하여 제거한다. 잔류물을 칼럼크로마토그래피하여 1.56g의 생성물(62%)을 얻는다.

$NMR(CDCl_3)$: 7.39(m, 5H), 6.93(m, 3H), 6.38(s, 1H), 5.30(dd, 1H), 5.11(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.03(dd, 1H), 2.75(dd, 1H)

2) 5,7-디히드록시-3',4',6-트리메톡시플라바논의 제조

7-벤질옥시-3',4',5,6-테트라메톡시플라바논을 출발물질로 하여 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 12.17(s, 1H), 6.9(m, 3H), 6.49(br s, 1H), 6.11(s, 1H), 5.32(dd, $J=12.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.1(dd, $J=12.8$ Hz, 1H), 2.79(dd, $J=3.2$ Hz, 1H)

<실시예 25> 7-히드록시-6-노르말펜틸옥시플라바논

1) 7-벤질옥시-6-노르말펜틸옥시플라바논의 제조

4-벤질옥시-5-노르말펜틸옥시-2-히드록시칼콘을 출발물질로 하여 실시예 24의 1)과 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 7.35(m, 1H), 6.53(s, 1H), 5.4(dd, $J=13.2, 3.2$ Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 4.01(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.0(dd, 1H), 2.75(dd, 1H), 1.82(m, 2H), 1.41(m, 4H), 0.91(t, $J=6.8$ Hz, 3H)

2) 7-히드록시-6-노르말펜틸옥시플라바논의 제조

7-벤질옥시-6-노르말펜틸옥시플라바논을 출발물질로 하여 실시예 1의 5)과 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 7.35(m, 6H), 6.57(s, 1H), 6.25(s, 1H), 5.42(dd, $J=12.8, 3.4$ Hz, 1H), 4.05(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.01(dd, 1H), 2.8(dd, 1H), 1.81(m, 2H), 1.38(m, 4H), 0.92(t, 3H)

II. A가 히드록시이고, B가 수소이고, C, D, E가 수소, 히드록시 또는 알킬옥시인 경우

1. 플라본의 제조

<실시예 26> 7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라본

4-벤질옥시-2-히드록시-6-메톡시 아세토헤논을 출발물질로 하여 실시예 1의 3),4),5) 과 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 4-벤질옥시-2-히드록시-3',4',6-트리메톡시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 14.32(s, 1H), 7.76(s, 2H), 7.37(m, 5H), 7.13(dd, $J=8.4$, 2.0Hz, 1H), 7.11(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.88(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.18(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.03(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.78(s, 3H)

2) 7-벤질옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.38(m, 7H), 6.94(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.63(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 6.44(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.95(s, 3H), 3.93(s, 6H)

3) 7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3 + DMSO-d_6)$: 7.24(dd, 1H), 7.06(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.71(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.41(br s, 1H), 6.31(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.13(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.64(s, 3H)

<실시예27> 5, 7-디히드록시-3',4'-디메톡시플라본

7-벤질옥시-3',4',5-트리메톡시플라본 (565mg, 1.35mmol)을 디클로로메탄 17mL에 녹인후 1M 삼염화붕소(3.79mL, 3당량)를 0~5℃에 가한후 30분간 교반한다. 초산나트륨 수용액 5mL를 넣으면 원하는 생성물인 노란색 결정이 석출하므로 이에 헥산(50mL)을 가한 후 여과하면 생성물(271mg, 64%)을 얻는다.

$NMR(DMSO-d_6)$: 12.90(s, 1H), 10.78(s, 1H), 7.67(dd, $J=8.5$, 2.0Hz, 1H), 7.55(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.12(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.52(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.19(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.85(s, 3H)

<실시예28> 3', 5, 7-트리히드록시-4'-메톡시플라본

4-벤질옥시-6-메톡시-2-히드록시 아세토펜을 출발물질로 하여 실시예 1의 3),4)와 동일한 방법에 의해 3',7-디벤질옥시-4',5-디메톡시플라본을 제조하고 이로부터 하기의 3)에 명기한 방법대로 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본을 제조한다.

1) 3',4-디벤질옥시-2-히드록시-4',6-디메톡시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 14.28(s, 1H), 7.67(s, 2H), 7.4(m, 10H), 7.22(dd, 1H), 7.12(d, 1H), 6.90(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.16(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.01(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 5.06(s, 2H), 3.95(s, 3H), 3.92(s, 3H)

2) 3',7-디벤질옥시-4',5-디메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.39(m, 12H), 6.96(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.58(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 6.44(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 5.14(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.93(s, 3H)

3) 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본의 제조

3',7-디벤질옥시-4',5-디메틸플라본 (400mg, 0.81mmol)을 12mL의 디클로로메탄에 녹인후 0~5℃에서 1M 삼염화붕소(2.7mL)를 넣고 40분간 교반한다. 반응액 중에서 석출된 결정을 디클로로메탄에 녹인후 중탄산나트륨, 물, 소금물로 세척후 염화마그네슘으로 건조, 여과, 농축 하면 노란 결정의 생성물(184.2mg, 76%)을 얻는다.

$NMR(DMSO-d_6)$: 12.93(br s, 1H), 10.88(br s, 1H), 9.46(br s, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.41(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.08(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 6.46(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.18(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.85(s, 3H)

2. 플라바논의 제조

<실시예29> 7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라바논

1) 7-벤질옥시-3',4',5-트리메톡시플라바논의 제조

4-벤질옥시-3',4',6-트리메톡시-2-히드록시칼콘을 출발물질로 하여 실시예 24의 1)과 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 7.39(m, 5H), 6.93(m, 3H), 6.21(d, $J=2.2Hz$, 1H), 6.16(d, $J=2.2Hz$, 1H), 5.33(dd, 1H), 5.05(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.03(dd, 1H), 2.75(dd, 1H)

2) 7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라바논의 제조

7-벤질옥시-3',4',5-트리메톡시플라바논을 출발물질로 하여 실시예 1의 5)와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(CDCl_3 + DMSO-d_6)$: 9.75(br s, 1H), 6.8(m, 3H), 5.97(d, $J=2.0Hz$, 1H), 5.92(d, $J=1.9Hz$, 1H), 5.18(dd, 1H), 3.75(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.72(s, 3H), 2.85(dd, 1H), 2.56(dd, 1H)

III. A, B가 수소이고, C, D, E가 수소, 히드록시 또는 알킬옥시인 경우

<실시예30> 3',4',5-트리메톡시플라본

6-메톡시-2-히드록시 아세토펜을 출발물질로 하여 실시예 1의 3), 4)와 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 2-히드록시-3',4',6-트리메톡시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 13.17(s, 1H), 7.75(d, 2H), 7.33(t, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.11(d, 1H), 6.88(d, $J=8.3Hz$, 1H), 6.60(d, 1H), 6.41(d, 1H), 6.41(d, 1H), 3.93(s, 3H), 3.92(s, 1H), 3.91(s, 3H).

2) 3',4',5-트리메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.55(t, 1H), 7.52(d, 1H), 7.33(d, 1H), 7.11(d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.80(d, 1H), 6.65(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.94(s, 3H)

IV. A가 수소이고, B가 알킬옥시이고, C, D, E가 수소, 히드록시 또는 알킬옥시인 경우

<실시예31> 3',4',5,6-테트라메톡시플라본

6-메톡시-2-히드록시 아세토펜을 출발물질로 하여 실시예 1의 1), 2), 3), 4)와 동일한 방법에 의해 제조된다.

1) 2,5-디히드록시-6-메톡시아세토펜의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 11.96(s, 1H), 7.12(d, $J=8.9Hz$, 1H), 6.68(d, $J=9.2Hz$, 1H), 5.10(s, 1H), 3.82(s, 3H), 2.71(s, 3H)

2) 2-히드록시-5,6-디메톡시아세토펜의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 12.13(s, 1H), 7.10(d, 1H), 6.66(d, 1H), 3.93(s, 3H), 3.82(s, 3H), 2.70(s, 3H)

3) 2-히드록시-3',4',5,6-테트라메톡시칼콘의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 11.92(s, 1H), 7.80(d, $J=1.3Hz$, 2H), 7.16(m, 3H), 6.86(d, 1H), 6.72(d, 1H), 3.91(s, 6H), 3.85(s, 3H), 3.84(s, 3H)

4) 3',4',5,6-테트라메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.51(dd, $J=8.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, 2H), 6.95(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.59(s, 1H), 3.96(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.92(s, 3H)

<실시예32> 5-히드록시-3',4',6-트리메톡시플라본

3',4',5,6-테트라메톡시플라본을 출발물질로 하여 실시예 2와 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 12.80(s, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.35(d, 1H), 7.23(d, 1H), 6.96(d, 2H), 6.60(s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.93(s, 3H)

V. A가 알킬옥시카르보알킬옥시이고 B, C, D, E가 수소 또는 알킬옥시인 경우

<실시예33> 7-메톡시카르보메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본

7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라본 (100mg, 0.31mmol)을 디메틸포름아미드에 녹인후 탄산칼슘 (84mg, 2당량), 메틸브로모아세테이트 (43 μ l, 1.5당량)를 가한다. 실온에서 24시간 교반 후 반응용매를 감압증류한다. 과량의 물을 가하여 결정을 석출시키고 이 고체를 여과, 건조하여 목적물 (87.46mg, 72%)을 얻는다.

$NMR(CDCl_3)$: 7.48(dd, 1H), 7.29(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.95(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.58(s, 1H), 6.47(m, 2H), 4.72(s, 2H), 3.95(s, 6H), 3.94(s, 3H), 3.84(s, 3H)

VI. A는 카르복시알킬옥시이고 B, C, D, E는 수소, 히드록시 또는 알킬옥시인 경우

<실시예34> 7-카르복시메틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시플라본

1) 7-t-부틸옥시카르보메틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시플라본의 제조

7-히드록시-3',4',5,6-테트라메톡시플라본 (2.12g, 5.92mmol)을 디메틸포름아미드 19.7mL에 녹인후 탄산칼슘(1.64g, 2당량)과 t-부틸 브로모아세테이트(1.05mL, 1.2당량)를 실온에서 가하여 24시간 교반한후 물을 가하고 클로로포름으로 2회 추출한다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시킨후 용매를 감압증류하여 제거한다. 잔류물을 실리카겔칼럼 크로마토그래피하여 생성물(2.77g, 99%)을 얻는다.

$NMR(CDCl_3)$: 7.45(dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.28(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.94(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.66(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.66(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.95(s, 6H), 3.93(s, 3H), 1.49(s, 9H)

2) 7-카르복시메틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시플라본의 제조

7-t-부틸옥시카르보메틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시플라본(2.769g, 5.86mmol)을 벤젠에 녹인 후 파라톨루엔술폰산 일수화물을 1.1g(1당량)가한 후 3시간 환류시키면 원하는 생성물이 고체로 떨어진다. 위의 고체를 감압여과하고 이를 벤젠 및 물로 세척하고 건조하여 1.89g(78%)의 생성물을 얻는다.

$NMR(DMSO-d_6)$: 13.3(br s, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.53(d, 1H), 7.20(s, 1H), 7.10(d, 1H), 6.80(s, 1H), 4.93(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 1H), 3.84(s, 6H)

<실시예35> 7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-3',4',6-트리메톡시플라본

5,7-디히드록시-3',4',6-트리메톡시플라본을 출발물질로하여 실시예 34와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(DMSO-d_6)$: 12.90(br s, 1H), 7.72(dd, $J=8.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.13(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.04(s, 1H), 6.95(s, 1H), 4.91(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.77(s, 3H)

<실시예36> 7-카르복시메틸옥시-3',4',6-트리메톡시플라본

7-히드록시-3',4',6-트리메톡시플라본을 출발물질로하여 실시예 34와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(DMSO-d_6)$:13.05(br s, 1H), 7.68(dd, $J=8.6, 2.1Hz$, 1H), 7.56(d, $J=2.0Hz$, 1H), 7.39(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.11(d, $J=8.6Hz$, 1H), 6.96(s, 1H), 4.90(s, 2H), 3.88(s, 6H), 3.84(s, 3H)

<실시예37> 7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-3',4',6-트리메톡시플라바논

5,7-디히드록시-3',4',6-트리메톡시플라바논을 출발물질로하여 실시예 34와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$:11.91(s, 1H), 6.95(m, 3H), 6.01(s, 1H), 5.33(dd, 1H), 4.72(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.05(dd, $J=13.1Hz$, 1H), 2.78(dd, $J=3.1Hz$, 1H)

<실시예38> 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본

7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라본을 출발물질로하여 실시예 34와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(DMSO-d_6)$:13.5(br s, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.50(d, 1H), 7.09(d, $J=8.5Hz$, 1H), 6.83(d, $J=2.1Hz$, 1H), 6.74(s, 1H), 6.52(d, $J=2.1Hz$, 1H), 4.85(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.83(s, 6H)

<실시예39> 7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-6-메톡시-4'-치오메틸플라본

5,7-디히드록시-6-메톡시-4'-치오메틸플라본을 출발물질로하여 실시예 34와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(CDCl_3 + DMSO-d_6)$:12.63(br s, 1H), 7.68(d, 2H), 7.23(d, 2H), 6.51(s, 1H), 6.37(s, 1H), 4.85(s, 2H), 3.83(s, 3H), 2.43(s, 3H)

<실시예40> 7-카르복시메틸옥시-6-노르말펜틸옥시플라바논

7-히드록시-6-노르말펜틸옥시플라바논을 출발물질로하여 실시예 34와 동일한 방법에 의하여 제조된다

$NMR(CDCl_3)$:7.4(m, 6H), 6.48(s, 1H), 5.42(dd, $J=13.2, 3.3Hz$, 1H), 4.72(s, 2H), 4.01(t, $J=6.8Hz$, 2H), 3.05(dd, $H=13.1hz$, 1H), 2.82(dd, $H=3.3Hz$, 1H), 1.82(m, 2H), 1.41(m, 4H), 0.91(t, 3H)

<실시예41> 7-카르복시메틸옥시-6-노르말펜틸옥시플라본

7-히드록시-6-노르말펜틸옥시플라본을 출발물질로하여 실시예 34와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(DMSO-d_6)$:8.1(m, 2H), 7.6(m, 3H), 7.38(s, 1H), 7.33(s, 1H), 6.96(s, 1H), 4.92(s, 2H), 4.07(t, $J=6.4Hz$, 2H), 3.33(br s, 1H), 1.77(m, 2H), 1.40(m, 4H), 0.90(t, $J=6.9Hz$, 3H)

<실시예42> 7-카르복시메틸옥시-3',4'-디메톡시-6-노르말펜틸옥시플라본

7-히드록시-3',4'-디메톡시-6-노르말펜틸옥시플라본을 출발물질로하여 실시예34와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(DMSO-d_6)$:13.13(br s, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.56(d, 1H), 7.36(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.10(d, $J=8.7Hz$, 1H), 6.93(s, 1H), 4.90(s, 2H), 4.05(t, $J=6.4Hz$, 2H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 3H), 1.76(m, 2H), 1.40(m, 4H), 0.90(t, $J=6.9Hz$, 3H)

<실시예43> 7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-6-메톡시플라본

5,7-디히드록시-6-메톡시플라본을 출발물질로하여 실시예 34와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(DMSO-d_6)$:12.77(br s, 1H), 8.10(m, 2H), 7.58(m, 3H), 7.04(s, 1H), 6.96(s, 1H), 4.92(s, 2H), 3.78(s, 3H)

<실시예44> 7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-6-에톡시-3',4'-디메톡시플라본

5,7-디히드록시-6-에톡시-3',4'-디메톡시플라본을 출발물질로하여 실시예 34와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(DMSO-d_6)$:12.86(br, s, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.38(d, J=1.8Hz, 1H), 7.13(d, J=8.5Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.93(s, 1H), 4.90(s, 2H), 4.03(q, J=6.93Hz, 1H), 4.90(s, 2H), 4.03(q, J=6.9Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.85(s, 3H), 1.27(t, J=7.0Hz, 3H)

<실시예45> 7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-4',6-디메톡시플라본

5,7-디히드록시-4',6-디메톡시플라본을 출발물질로하여 실시예 34와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(DMSO-d_6)$:12.85(br, s, 1H), 8.06(d, J=8.9Hz, 2H), 7.11(d, J=8.9Hz, 2H), 6.94(s, 1H), 6.93(s, 1H), 4.91(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.77(s, 3H)

<실시예46> 7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-6-노르말부틸옥시-3',4'-디메톡시플라본

5,7-디히드록시-6-노르말부틸옥시-3',4'-디메톡시플라본을 출발물질로하여 실시예 34와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(DMSO-d_6)$:12.88(s, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.59(d, 1H), 7.13(d, J=8.6Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.93(s, 1H), 4.88(s, 2H), 3.97(t, J=6.1Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.85(s, 3H), 1.65(m, 2H), 1.45(m, 2H), 0.91(t, J=7.2Hz, 3H)

<실시예47> 7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-6-노르말프로필옥시-3',4'-디메톡시플라본

5,7-디히드록시-6-노르말프로필옥시-3',4'-디메톡시플라본을 출발물질로하여 실시예 34와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(DMSO-d_6)$:12.88(s, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.59(d, 1H), 7.13(d, J=8.6Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.93(s, 1H), 4.89(s, 2H), 3.97(t, J=6.4Hz, 2H), 0.97(t, J=7.4Hz, 3H)

<실시예48> 7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-3',4'-디메톡시플라본

5,7-디히드록시-3',4'-디메톡시플라본을 출발물질로하여 실시예 34와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(DMSO-d_6)$:12.91(s, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.58(d, J=1.7Hz, 1H), 7.13(d, J=8.6Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.82(d, J=2.0Hz, 1H), 6.37(d, J=2.2Hz, 1H), 4.84(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.85(s, 3H)

<실시예49> 5-벤질옥시-7-카르복시메틸옥시-3',4'-디메톡시플라본

1) 5-벤질옥시-7-t-부틸옥시카르보메틸옥시-3',4'-디메톡시플라본의 제조

7-t-부틸옥시카르보메틸옥시-5-히드록시-3',4'-디메톡시플라본

(60mg, 0.14mmol)을 디메틸포름아미드에 녹인후 탄산칼슘(39mg, 2당량)과 벤질브로마이드(25 μ l, 1.5당량)를 넣고 환류시킨다.

반응종료후 과량의 물을 가하여 원하는 생성물을 석출시키고 이를 감압여과하여 물과 헹산으로 세척한 뒤 건조하면 59mg(81%)의 생성물을 얻는다.

$NMR(CDCl_3)$: 7.45(m, 7H), 6.95(d, $J=8.5Hz$, 1H), 6.57(s, 1H), 6.48(s, 2H), 5.23(s, 2H), 4.55(s, 2H), 3.95(s, 3H), 3.93(s, 3H), 1.49(s, 9H)

2) 5-벤질옥시-7-카르복시메틸옥시-3',4'-디메톡시플라본의 제조.

5-벤질옥시-7-t-부틸옥시카르보메틸옥시-3',4'-디메톡시플라본을 출발물질로 하여 실시예 34의 2)와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

$NMR(DMSO-d_6)$: 7.2(m, 11H), 5.23(s, 2H), 4.83(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 3H)

<실시예50> 5-노르말부틸옥시-7-카르복시메틸옥시-3',4'-디메톡시플라본

7-t-부틸옥시카르보메틸옥시-5-히드록시-3',4'-디메톡시플라본을 출발물질로하여 실시예 49와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

1) 5-노르말부틸옥시-7-t-부틸옥시카르보메틸옥시-3',4'-디메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.46(dd, 1H), 7.29(d, $J=2.1Hz$, 1H), 6.94(d, $J=8.5Hz$, 1H), 6.52(s, 1H), 6.45(d, $J=2.3Hz$, 1H), 6.43(d, $J=2.4Hz$, 1H), 4.58(s, 2H), 4.06(t, $J=6.7Hz$, 1H), 3.95(s, 3H), 3.93(s, 3H), 1.90(m, 2H), 1.53(m, 2H), 1.50(s, 9H), 0.98(t, $J=7.3Hz$, 3H)

2) 5-노르말부틸옥시-7-카르복시메틸옥시-3',4'-디메톡시플라본의 제조

$NMR(DMSO-d_6)$: 7.62(dd, 1H), 7.51(d, 1H), 7.10(d, 1H), 6.81(d, 1H), 6.68(s, 1H), 6.12(d, 1H), 4.84(s, 2H), 4.03(t, 2H), 3.87(s, 3H), 3.84(s, 3H), 1.73(m, 2H), 1.52(m, 2H), 0.94(t, $J=7.2Hz$, 3H)

<실시예51> 7-카르복시메틸옥시-5-시클로펜틸옥시-3',4'-디메톡시플라본

7-t-부틸옥시카르보메틸옥시-5-히드록시-3',4'-디메톡시플라본을 출발물질로하여 실시예 49와 동일한 방법에 의하여 제조된다.

1) 7-t-부틸옥시카르보메틸옥시-5-시클로펜틸옥시-3',4'-디메톡시플라본의 제조

$NMR(CDCl_3)$: 7.45(dd, 1H), 7.28(d, 1H), 6.94(d, $J=8.5Hz$, 1H), 6.49(s, 1H), 6.43(d, $J=2.2Hz$, 1H), 6.40(d, $J=2.2Hz$, 1H), 4.80(m, 1H), 4.57(s, 2H), 3.95(s, 2H), 3.9(s, 3H), 1.96(m, 8H), 1.60(m, 8H), 1.50(s, 9H)

2) 7-카르복시메틸옥시-5-시클로펜틸옥시-3',4'-디메톡시플라본의 제조

$NMR(DMSO-d_6)$: 7.62(dd, 1H), 7.50(d, $J=2.0Hz$, 1H), 7.10(d, $J=8.6Hz$, 1H), 6.80(d, $J=2.2Hz$, 1H), 6.66(s, 1H), 6.46(d, $J=2.1Hz$, 1H), 4.90(m, 1H), 4.84(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 3H), 1.7(m, 8H)

VII. A가 N-알킬아미도알킬옥식이고 B, C, D, E가 수소 또는 알킬옥식인 경우

<실시예52> 7-(N-메틸아미도메틸옥시)-3',4',5-트리메톡시플라본

7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본(154mg, 0.4mmol)을 7mL의 디메틸포름아미드에 녹인후 무수히드록시벤조트리아졸(74mg, 1.37당량)과 디시클로헥실카보다이미드(113mg, 1.37당량)를 실온에서 차례로 가하면 반응용액은

맑아졌다가 다시 현탁액이 된다. 약 2~3시간 교반 한 후 메틸아민의 염산염(45mg, 1.66당량)과 트리에틸아민(92 μ l, 1.65당량)을 실온에서 차례로 가한다. 24시간 교반한후 반응액중 침전물을 셀라이트를 통해 여과 제거하고 여액을 감압증류하여 용매를 거한다. 잔류물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피하여 생성물(86mg, 54%)을 얻는다.

$NMR(CDCl_3)$: 7.48(dd, 1H), 7.30(d, $J=2.1Hz$, 1H), 6.95(d, $J=8.6Hz$, 1H), 6.60(s, 1H), 6.55(d, $J=2.3Hz$, 1H), 6.41(d, $J=2.3Hz$, 1H), 4.59(s, 2H), 3.96(s, 6H), 3.94(s, 3H), 2.93(d, $J=4.9Hz$, 3H), 1.23(br s, 1H)

<실시예53> 7-(N-히드록시-N-메틸아미도메틸옥시)-3',4',5-트리메톡시플라본

7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본 (314mg, 0.81mmol)을 디메틸포름아미드(14mL)에 녹인후 무수히드록시벤조트리아졸 (131mg, 1.2당량), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산염 (186mg, 1.2당량)을 가한다. 3~4시간후 N-메틸히드록실아민 염산염 (81mg, 1.2당량)과 트리에틸아민 (147mL, 1.3당량)을 가한다. 24시간 교반한후 반응용매를 감압증류한후 잔류물을 클로로포름에 회석한후 10% 염산수용액, 중탄산나트륨수용액및 물로 세척한다. 클로로포름층을 감압증류하면 결정이 석출한다. 이를 여과, 건조하여 목적물 (141.6mg, 42%)을 얻는다.

$NMR(CDCl_3 + DMSO-d_6)$: 9.41(s, 1H), 7.18(dd, $J=8.5, 2.1Hz$, 1H), 7.10(d, $J=2.0Hz$, 1H), 6.65(d, $J=8.5Hz$, 1H), 6.24(d, $J=2.2Hz$, 1H), 6.22(s, 1H), 6.18(d, $J=2.2Hz$, 1H), 4.66(s, 2H), 3.63(s, 3H), 3.60(s, 6H), 2.95(s, 3H)

VIII. A가 히드록시알킬옥시이고 B, C, D, E는 수소 또는 알킬옥시인 경우.

<실시예54> 7-히드록시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본

7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라본 (200mg, 0.61mmol)을 디메틸포름아미드에 녹인후 탄산칼륨(253mg, 3당량)과 2-브로모에탄올(65 μ l, 1.5당량)을 가한다. 3~4시간 환류시킨후 반응용매를 감압증류한후 잔류물을 클로로포름에 묶인후 물로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조한후 감압증류하여 용매를 제거한 잔류물을 칼럼크로마토그래피하여 125mg(55%)의 생성물을 얻는다.

$NMR(CDCl_3)$: 7.48(dd, $J=8.3, 1.9Hz$, 1H), 7.30(d, $J=1.8Hz$, 1H), 6.94(d, $J=8.5Hz$, 1H), 6.58(s, 1H), 6.55(d, $J=2.1Hz$, 1H), 6.40(d, $J=2.0Hz$, 1H), 4.19(t, $J=3.8Hz$, 1H), 4.02(m, 2H), 3.95(s, 6H), 3.93(s, 3H), 2.02(br r, 1H)

<실시예55> 7-히드록시메틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시플라본

실시예 54와 동일한 방법에 의해 제조된다.

$NMR(CDCl_3)$: 7.48(dd, 1H), 7.30(d, $J=2.1Hz$, 1H), 6.95(d, $J=8.6Hz$, 1H), 6.81(s, 1H), 6.57(s, 1H), 4.23(t, $J=4.2Hz$, 1H), 4.04(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.91(s, 3H), 2.21(t, 1H)

본 발명의 구조식(I)의 화합물의 분자구조는 적외선 분광법, 자외선-가시 광선분광법, 핵자기공명스펙트럼, 질량분광법과 대표적인 화합물의 원소분석의 계산치와 실측치의 비교에 의해 확인하였다.

구조식(I)의 화합물은 카르복시기를 함유하는 경우는 유리산(free acid)형태 및 염의 형태 모두가 유용하다. 구조식(I) 화합물의 염은 사용에 편리한 형태로서 유리산(free acid)에 염기를 첨가하여 염을 만들 수 있는데 이 때 염은 유리산(free acid)과 결합하여 약학적으로 허용가능한 염을 생성하는 염이어야 한다. 본 발명에 있어서의 유용한 염으로는 나트륨염, 칼륨염등이 있다.

구조식(I)의 화합물은 임상투여시에 경구 또는 비경구로 투여가 가능하며 일반적인 의약품제제의 형태로 사용될 수 있다.

실제 임상투여시에 경구 및 비경구의 여러가지 제형으로 투여될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 충량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제등의 회석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제등이 포함된다. 이러한 고형제제는 적어도 한가지의 상기 화합물에 적어도 한가지의 부형제 예를들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose) 또는 락토오스(Lactose), 젤라틴등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트, 탈크같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁

제, 내용액제, 유제, 시럽제등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순화석제인 물, 리퀴드파라핀이외에 여러가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제등이 포함된다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브오일같은 식물성기름, 에틸올레이트같은 주사 가능한 에스테르등이 사용 될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴등이 사용 될 수 있다.

구조식 (I)의 화합물의 유효용량은 0.1~50mg/kg 이며, 바람직하기로는 0.1~30mg/kg 이다. 구조식 (I)의 화합물은 하루 1~3 회 투여될 수 있다.

구조식(I)의 화합물들이 대장을 포함한 위장관 보호제로서 우수한 효과를 나타내는 것을 확인하기 위하여, 염산을 함유하는 에탄올로 유도되는 위염모델, 초산으로 유도되는 만성 위염모델, 트리니트로벤젠 술폰산으로 유도되는 염증성 대장염 모델을 이용하여 다음과 같이 실험하였다.

<실험예 1> 염산성 에탄올에 의한 위점막 손상 모델에 대한 효력평가실험

SD계 웅성랫트(250-350g)를 24시간 절식시켰다. 경구로 약물을 5% HPMC에 현탁시켜 투여하고 1시간후 150mM HCl-80% 에탄올을 1.5mL씩 경구투여 하였다. 1시간후 위를 적출하여 Ulcer index를 측정하였다. Ulcer index는 출혈병변의 면적(mm²)으로 나타내었다. (Mizui, T, et al., Jpn. J. Pharmacol. 1983, 33: 939)

[표 1]

염산성 에탄올에 의한 위점막 손상모델에서의 저해효력

염산성 에탄올에 의한 위점막 손상모델에서의 저해효과

화합물명	용량 (mg/kg, p. o.)	저해%
5, 7-디히드록시-3', 4', 6-트리메톡시 플라본	0.3	58
	1	64
	3	80
5, 7-디히드록시-3', 4', 6-트리메톡시 플라바논	0.3	5
	1	49
	3	56
5-히드록시-3', 4', 6-트리메톡시 플라본	0.3	38
	1	42
	3	64
7-히드록시-3', 4', 5-트리메톡시 플라바논	0.3	30
	1	57
	3	76
7-카르복시메틸옥시-3', 4', 5, 6-테트라메톡시 플라본	0.3	54
	1	77
	3	84
7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-3', 4', 6-트리메톡시 플라본	0.3	16
	1	32
	3	56
7-카르복시메틸옥시-3', 4', 6-트리메톡시 플라본	0.3	30
	1	31
	3	39
7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-3', 4', 6-트리메톡시 플라바논	0.3	0
	1	18
	3	50
7-카르복시메틸옥시-3', 4', 5-트리메톡시 플라본	0.3	58
	1	68
	3	85
7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-6-부틸옥시-3', 4'-디메톡시 플라본	0.1	43
	1	61
	10	63
7-히드록시에틸옥시-3', 4', 5-트리메톡시 플라본	0.3	0
	1	34
	3	47
7-히드록시에틸옥시-3', 4', 5, 6-테트라메톡시 플라본	0.3	43
	1	50
	3	51
7-메틸아미도메틸옥시-3', 4', 5-트리메톡시 플라본	0.3	13
	1	47
	3	45
레바미피드	3	22
	10	30
	30	47
**레바미피드: 2-(4-클로로벤조일아미노)-3-(2-(1H)-퀴놀린-4-일) 프로파노익산. 상품명: 류코스타		

상기 표 1에 의하면 화합물들이 0.3~3mg의 용량에서 유의성 있는 확실한 효과를 나타내며 기존의 위점막보호제로 알려진 레바미피드 보다 10~100배 정도의 뛰어난 위점막 손상저해효과를 나타내고 있다.

<실험예 2> 위점액분비 측정실험

SD계 웅성랫트(200~250g)에 약물을 경구투여하고 1 시간후 위를 분리하였다. 분리한 위를 즉시 10mL의 차가운 0.25M 수크로스용액으로 세척하였다. 0.1% 알시안블루(Alcian blue)용액으로 2시간 동안 위점막을 염색하였다. 염색 후 위점막을 0.25M 수크로스용액으로 15분과 45분동안 두번 세척하였다. 염색된 위점막을 10mL의 30% 디옥틸 술포석신산 나트륨염(dioctyl sodium sulfosuccinate)용액에 2시간 동안 처리하여 염색물을 추출하였다. 추출된 염색물용액은 605nm에서 흡광도를 측정하였다. 위점막내 점액양은 알시안 블루의 검정선(calibration curve)을 이용하여 알시안 블루의 양으로 나타내었다 (Kitagawa, H., et al., Drug Res. 1986, 36: 1240-1244).

[표 2]

위점액 분비 촉진효과

화합물	% Control				
	0.3 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
5,7-디히드록시-3',4',6-트리메톡시 플라본	132.2	130.7		116.8	
7-카르복시메틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시 플라본	120	130		139	
7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본	126.5	122.8		117.9	
레바미피드			128		136

저해효과를 나타낸 약물들의 기전을 살펴보기 위해 위점액 분비촉진효과를 보았다. 본 발명에 의한 약물들은 상기 표 2와 같이 위점액 분비를 촉진시켰으며 레바미피드보다 뛰어난 효과를 나타냄을 알 수 있다.

<실험예 3> 호중구 활성화에 의한 화학발광(chemiluminescence) 측정실험

성숙한 랫트에 12% 카제인산 나트륨염(sodium caseinate)-0.9% 소금의 멸균용액 20mL 복강내 투여하였다 (Newsby, A.C., Biochem. J., 1980, 186: 907). 20시간 후 에테르 마취하에 복강내의 삼출액을 분리하였다. 삼출액을 원심분리하고, 10mL 멸균증류수로 저장성 용혈(hypotonic lysis)을 시켜 적혈구를 제거하고 호중구를 세척하였다. Wright의 염색법으로 호중구를 확인하였고 트리판 블루 배제실험(Trypan blue exclusion test)으로 생존률(viability)을 측정하였다. 화학발광(Chemiluminescence)은 루미놀(luminol)을 사용하여 탑카운트(Topcount)로 측정하였다. 반응액(1mL)은 1.5×10^6 과립성 백혈구(granulocytes), 1 μ M FMLP, 0.07mM 루미놀과 약물을 HBSS에 현탁하여 사용하였다. 결과는 counts/min으로 표시하였다(Dahlgren, C., et al., Infect. Immun., 1985 47: 326-328).

[표 3]

호중구활성화 억제효과 (Chemiluminescence induced by FMLP from neutrophils)

화합물명	IC ₅₀ (μ g/mL)
5, 7-디히드록시-3', 4', 6-트리메톡시 플라본	0.463
7-카르복시메틸옥시-3', 4', 5, 6-테트라메톡시 플라본	1.57
7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-3', 4', 6-트리메톡시 플라본	1.73
7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-3', 4', 6-트리메톡시 플라본	1.79
7-메틸옥시카르보메틸옥시-3', 4', 5-트리메톡시 플라본	0.95
7-히드록시메틸옥시-3', 4', 5, 6-테트라메톡시 플라본	0.13
레바미피드	92.1
**IC ₅₀ (μ g/mL) : 호중구 활성화에 의해 생성된 화학발광을 50%억제하는 화합물의 농도	

위점막 손상 지해 효과의 기전을 밝히기 위한 실험으로 약물들의 호중구 활성화에 의한 화학발광억제 효과를 관찰한 결과, 상기 표 3과 같이 하이드록시 라디칼소거제로 알려진 레바미피드의 IC₅₀이 92 μ g/mL이었으며 본 발명에 의한 약물들의 IC₅₀은 0.4~1.8 μ g/mL로 레바미피드보다 50~700배 뛰어난 억제 효과를 나타내었다. 본 발명에 의한 약물들은 호중구의 활성화시 활성산소류의 생성을 억제하거나 생성된 활성산소류를 소거하는 효과를 가지며, 이러한 항산화 효과가 활성산소류들에 의한 위점막 손상을 방어할 것이다.

<실험예 4> 시클로옥시게나제(cyclooxygenase)활성 측정실험

배양된 HUVEC에 약물을 가하여 30분간, 37℃에서 배양한 후 아라키돈산(최종농도: 30μM)을 가하여 37℃에서 15분간 더 배양하였다. 배양된 세포의 배지를 취하여 6-Keto-PGF_{1α}와 PGE₂에 대하여 방사면역분석법(radioimmunoassay)으로 측정하였다 (Mitchell, J.A., et al., Pro. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 90: 11693-11697).

[표 4]

시클로옥시게나제 활성 촉진효과 (PGF_{1α} 생성 분비촉진효과)

화합물명	SC ₂₀₀ (μg/mL)
5,7-디히드록시-3',4',6-트리메톡시 플라본	3.4
7-카르복시메틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시 플라본	11.09
5,7-디히드록시-3',4',6-트리메톡시 플라바논	34.6
7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-3',4',6-트리메톡시 플라본	18.41
7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본	14.35
7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-6-부틸옥시-3',4'-디메톡시 플라본	2.41
레바미피드	
**SC ₂₀₀ (μg/mL) : PGF _{1α} 의 생성을 200% 증가시키는 농도	

[표 5]

시클로옥시게나제 활성 촉진효과 (PGE₂ 생성 분비촉진효과)

화합물명	SC ₂₀₀ (μg/mL)
5,7-디히드록시-3',4',6-트리메톡시 플라본	2.4
7-카르복시메틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시 플라본	15.76
5,7-디히드록시-3',4',6-트리메톡시 플라바논	3.9
레바미피드	-
**SC ₂₀₀ (μg/mL) : PGE ₂ 의 생성을 200% 증가시키는 농도	

본 약물의 'cytoprotection' 효과를 보기위해 본 발명의 구조식(I)의 화합물이 프로스타그란딘의 생합성을 촉진 시키는지를 알아 본 결과, In vitro로 프로스타그란딘 생합성의 효소인 시클로옥시게나제의 활성촉진 효과를 보았다.

대부분의 플라보노이드들은 아라키돈산 대사경로에 영향을 주는데 이약물들로 시클로옥시게나제 활성을 촉진시키는 활성을 상기의 표 4, 표 5와 같이 나타내었다. 이러한 프로스타그란딘류 생합성 촉진효과는 위점막내의 프로스타그란딘의 분비를 증가시켜 위점막 손상을 억제할 것이다.

<실험예 5> 5-리폭시게나제(5-lipoxygenase)활성 측정실험

Safayhi 등의 (Safayhi, H., et al., Biochem. Pharmacol. 1985, 34: 2691)의방법을 변형하여 사용하였다. 랫트의 복강으로부터 카제인용액으로 유도된 호중구를 분리하여 사용하였다. 호중구 10⁷cells(5x10⁶cells/mL, 2mL)을 37℃에서 약물을 가하고 2분후 Ca²⁺-이오노포어(ionophore)인 A23187(1μg/mL)을 가하여 10분간 더 반응시켰다. 반응액을 원심분리하고 상등액을 취하였다. 상등액내의 LTB₄ 양은 방사면역분석법(radioimmunoassay)으로 측정하였다.

[표 6]

5-리폭시게나제 활성에 대한 억제효과

화합물명	IC ₅₀ (μ g/mL)
5,7-디히드록시-3',4',6-트리메톡시 플라본	4.5
7-카르복시메틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시 플라본	58.24
7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본	13.71
7-카르복시메틸옥시-6-펜틸옥시-3',4'-디메톡시 플라본	1.24
7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-6-부틸옥시-3',4'-디메톡시 플라본	11.71
레바미피드	-

위점막손상은 염증세포의 침윤과 활성화와 같은 일련의 염증반응이며, 특히 인도메타신과 같은 NSAID계 약물에 의해 유발된 위궤양은 위점막내의 루코트리엔 증가에 의한 염증반응이다. 본 약물들은 아리키돈산 대사경로중 루코트리엔 생성 효소인 5-리폭시게나제의 활성을 상기 표 6과 같이 억제하여 항염증 효과를 기대할 수 있다.

<실험예 6> 초산 만성 위염모델에 대한 효력 평가실험

Takagi등의 방법으로 (Takagi, et. al., Jpn. J. Pharmacol. 1969, 19: 418) SD계 웅성 랫트(220-250g)을 에테르 마취 하에 개복하고 위유문부 내벽에 10% 초산 용액을 50 μ l 주사하여 봉합하였다. 수술 다음날 부터 1일 1회 21일동안 약물을 경구투여 하였다. 21일 후 에테르 마취하에 위를 적출하여 1% 포르말린액에 담겼다가 위병변 면적(mm²)을 측정하였다. 위병변 면적 측정후 10% 포르말린에 24시간이상 처리하고 위병변 부위를 절취하여 표본을 제작하였다. 제작된 표본에 대하여 병리조직 검사를 실시하였다.

[표 7]

초산으로 유도되는 만성위염 모델에서의 저해효과

화합물명	용량 (mg/kg,p.o.)	저해%
7-카르복시메틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시 플라본 나트륨염	0.3	10
	3	29
	10	42
7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본 나트륨염	0.3	4
	3	83
	10	80
레바미피드	10	41
	100	7

염산성 메탄을 급성모델에서 약물들은 위점막 보호 효과를 나타내었으나 사람에게의 위장관 손상은 만성적으로 나타나는 질병이므로 만성위염모델에서 약물들의 치료효과를 보고자 하였다. 그 결과 본 발명에 의한 약물들은 상기 표 7과 같이 레바미피드보다 3배 적은 용량에서 유의성 있는 치료효과를 나타내었고 뛰어난 효력이 관찰되었다. 이로써 위 약물들은 위점막 보호, 항산화 효과, 항염증효과를 통해 위점막 손상을 방어하고 손상된 점막을 치유할 것으로 보인다.

<실험예 7> TNBS를 이용한 염증성질환(Inflammatory Bowl Disease) 모델에 대한 효력평가 실험

Shibata 등(Dig. Endosc. 1993, 5: 13)의 방법을 응용하여 7주령의 웅성 SD랫트(CRJ)를 하루전 절식한 후 에테르마취 하고 항문에서 8cm 깊이만큼 고무관(canula, 직경 3mm)를 삽입하여 50% 에탄올용액에 용해시킨 TNBS(Trinitrobenzene sulfonic acid)를 마리당 25mg/mL의 용량으로 투여한 후 1분간 꼬리를 위로한 자세로 적용하고 흘러나오는 여액을 제거한 후 1.5mL의 생리식염수로 세척해주는 방법으로 1회 적용하였다. 유발 후 1일부터 13일까지 약

물을 경구 또는 직장으로 투여하였다. 경구 투여시 대조약물로서 메살라진(5-아미노 살리실산)을, 직장 투여시는 프레드니솔론을 사용하였다. 시험 14일에 각 군의 동물들을 에테르로 마취하여 부검을 실시하고 대장을 적출하였으며 대장의 유착정도 및 확장정도를 관찰하여 등급을 기록하였다. 적출된 대장의 내강에 1% 포르말린액을 주입하여 팽대(inflation)시킨 후 양쪽단을 결찰하고 1% 포르말린액에서 2시간 동안 전고정한 후 전고정된 대장을 길이 방향으로 절개하여 생리식염수로 잘 씻어주고 주변 지방 및 결재직을 제거하였다. 맹장(cecum)을 제거하고 나머지 결장과 직장의 무게를 측정한 후 궤양 및 병변의 면적과 염증상태 등의 육안병변을 기준에 의하여 점수화한 다음 10% 중성 포르말린액에 고정하고 통상적인 방법을 거쳐 병변부위의 조직검사를 실시하고 기준에 의하여 점수화하였다.

임상증상 : 연일 임상증상과 동물의 폐사여부를 관찰하고 시험 개시일과 시험 3일 및 시험 8일에 동물의 체중을 측정하였다.

대장의 유착정도 : Kim 등(Korean J. Med. 1994, 47: 20)의 방법과 같이 아래와 같은 기준에 의하여 대장의 유착정도를 점수화하여 각 군의 평균값을 비교하였다.

(0: 유착없음, 1: 유착이 있으나 장갑 낀 손으로 쉽게 박리가 가능한 정도, 2: Grade 1보다는 심한 유착으로 박리를 위하여 가위를 사용하여 용이하게 박리가 가능한 정도, 3: 가위를 사용하여도 유착이 심하여 천공의 위험 때문에 박리가 어려울 정도)

대장의 비후정도 및 확장정도 : Kim 등(1994)의 방법과 같이 아래와 같은 기준에 의하여 대장의 비후정도 및 확장정도를 점수화하여 각 군의 평균값을 비교하였다.

(0: 병변부위 없음, 1: 약간의 병변, 2: 중간정도의 병변, 3: 심한 병변)

육안검사 : 대장에 형성된 궤양 및 병변의 면적과 전수를 측정하여 기록하고 Wallace(Can. J. Physiol. Pharmacol., 1988, 66: 422)의 방법을 응용하여 육안병변을 점수화한 후 각 군의 평균을 비교하였다. Wallace(1988)에 의한 결장 손상 기준인 병변점수의 기준은 다음과 같다.

(0: 정상 즉 무손상, 1: 궤양이 없는 충혈, 2: 궤양이 없는 상태의 장벽의 충혈 및 비후, 3: 장벽의 비후없는 한개의 궤양소, 4: 두 군데 이상의 궤양 또는 염증, 5: 두 군데 이상의 궤양/염증 또는 궤양/염증의 길이가 1cm 이상, 6-10: 병변의 길이가 2cm를 초과 할 경우 1cm증가시 1점씩 증가, 예: 궤양이 3cm일 경우 7점).

병리조직검사 : 직장으로 부터 맹장 쪽으로 3cm 간격으로 육안병변이 관찰된 부위가 포함되도록 결장의 각 부위를 절취(trimming)하여 한 개체당 4개 이상의 표본을 제작하였다. 제작된 표본에 대하여 병리조직검사를 실시하고 Moyama (Ann. Clin. Lab. Sci., 1990, 20: 420)의 방법을 응용하여 점수화한 다음 가장높은 점수를 보이는 표본을 개체의 점수로 인정하였다. 육안병변이 인정되지 않는 경우는 3cm 간격으로 다른 개체에서 병변이 주로 발생하는 부위를 절취하여 검사하였다.

[표 8]

약물의 경구 투여시, 트리니트로벤젠 술폰산으로 유도되는 염증성 대장염 모델

에서의 저해효과

화합물명	용량 (mg/kg,p.o.)	병변 점수	유착 정도	비후확장 정도
5% HPMC		3.7	1.5	1.3
7-카르복시메칠옥시-3',4',5,6-테트라메톡시 플라본 나트륨염	1	1.3	0.5	0.3
	10	0.8	0.6	0.4
메살라진	25	2.8	1.4	0.9
	50	2.2	1.0	1.1

[표 9]

약물의 직장 투여시, 트리니트로벤젠 술폰산으로 유도되는 염증성 대장염 모델에서의 저해효과

화합물명	용량 (mg/kg, rectally)	병변점수
5% HPMC		4.00
7-카르복시메틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시 플라본 나트륨염	0.3	2.56
	3	2.60
7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본 나트륨염	0.3	4.43
	3	0.86
프레드니솔론	1	0.83

항궤양효과를 나타내는 이 약물들은 상기 표 8, 표 9와 같이 경구와 직장 투여시 모두 염증성 대장염 모델에서도 저해효과를 나타내었다. 이러한 항대장염효과는 이 약물들이 점막보호효과, 항산화효과, 루코트리엔 생성억제효과에 기인되어 현재 널리 사용되는 메살라진보다 적은 용량에서 효력이 뛰어남을 알 수 있다.

구조식 (I)의 화합물의 급성 독성을 알아보기 위하여 다음과 같이 실험하였다.

<실험예 8> 마우스를 이용한 급성 독성실험.

급성 독성실험은 ICR 마우스를 사용하였다. 투여는 경구로 행하였으며 주사용 증류수에 용해시켜 투여하였다. 군당 세마리씩의 동물에 각각 7-카르복시메틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시플라본 및 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본을 5g/kg씩 투여하였으나 모든 동물에서 특기할만한 임상증상은 관찰 되지 않았으며 사망에도 없었다.

따라서 본 물질은 경구 투여 반수치사량(LD₅₀)이 5g/kg이상인 안전한 물질로 판단 된다.

발명의 효과

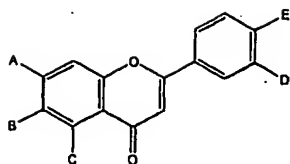
본발명의 구조식(I)의 플라본 및 플라바논유도체들은 프로스타그란딘 생합성 경로중 아라키돈산 대사경로에서 시클로옥시게나제활성을 촉진하여 위점막 보호작용을 하는 프로스타그란딘류 PGE₂, PGI₂의 분비를 증가시키는 효과를 나타내며, 5-리폭시게나제활성을 억제하여 염증반응의 주된 매개체인 루코트라이엔들의 생성을 억제하고, 면역반응에서 활성화된 염증세포들로부터 생성되는 활성산소류들을 억제하는 효과를 갖는다. 그러므로 본발명화합물들은 프로스타그란딘류의 억제에 의해 유발되거나, 활성화된 염증세포들에 의해 생성되는 활성산소들에 의해 유발되는 위염, 위궤양, 십이지장 궤양, 소화성 궤양, 비궤양성 소화불량, NSAIDs에 의한 만성궤양에서의 치료에 우수한 효과를 나타내며, 루코트라이엔류의 점막내 생성증가에 의해 또는 염증세포들의 활성화로 분비되는 활성산소들에 의해 유발되는 염증성 대장염, 회장염, 국한성 회장염, 욕아종성 대장염, 경벽성 대장염, 회결장염에서의 치료, 궤양성 대장염의 합병증인 관절염, 포도막염에서의 치료에 뛰어난 효과를 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

다음 화학식 1로 표시되는 플라본 또는 플라바논 화합물 그리고 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서

A는 알킬옥시카르보알킬옥시, 카르보실알킬옥시, N-알킬아미도알킬옥시, 히드록시알킬옥시 및 시클로알킬옥시로 이루어지는 군으로부터 선택되고, B 및 C는 각각 수소, 히드록시, 치환되지 않은 또는 한개 치환된 알킬옥시 및 시클로알킬옥시로 이루어지는 군에서 선택되고, D 및 E는 각각 수소, 히드록시 및 탄소수 1개 내지 6개를 갖는 일직선 또는 가지 달린 사슬로 배열할 수 있는 저급 알킬옥시로 이루어지는 군에서 선택되며, 2-와 3-위치사이의 본드결합은 단중 또는 이중결합인 경우이다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 알킬옥시의 치환기가 히드록시, 카르복시, 카르복시의 알킬에스터, 카르복사마이드, N-모노 또는 다이알킬 카르복사마이드, N-히드록시 카르복사마이드, N-히드록시 N-알킬 카르복사마이드 및 치환 또는 치환되지 않은 벤젠환으로 이루어지는 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 플라본 또는 플라바논 화합물 그리고 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3.

제 1항에 있어서, A가 알킬옥시카르보알킬옥시이고, B, C, D, E가 수소 또는 알킬옥시인 것을 특징으로 하는 플라본 또는 플라바논 화합물 그리고 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4.

제 1항에 있어서, A가 카르복시알킬옥시이고, B, C, D, E가 수소, 히드록시 또는 알킬옥시인 것을 특징으로 하는 플라본 또는 플라바논 화합물 그리고 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5.

제 1항에 있어서, A가 N-알킬아미도알킬옥시이고, B, C, D, E가 수소 또는 알킬옥시인 것을 특징으로 하는 플라본 또는 플라바논 화합물 그리고 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6.

제 1항에 있어서, A가 히드록시알킬옥시이고, B, C, D, E는 수소 또는 알킬옥시인 것을 특징으로 하는 플라본 또는 플라바논 화합물 그리고 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7.

제 1항의 화학식 1로 표시되는 플라본 또는 플라바논 화합물 그리고 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 하는 대장을 포함하는 위장관 점막 손상에 대한 예방 및 치료제용 약학적 조성물.

청구항 8.

A,B,C가 적절하게 치환된 2-히드록시 아세토페논과 D,E가 적절하게 치환된 벤즈 알데히드를 알돌 반응시켜 칼콘을 얻고 이것을 환화하여 제 1항의 화학식 1로 표시되는 플라본 또는 플라바논의 골격구조를 만들고 2-히드록시 아세토페논과 벤즈알데히드에 의해 적절하게 보호되어 치환되었던 그룹을 탈보호화하고, 이에 원하는 치환기를 도입하는 것을 특징으로 하는 제 1항의 화학식 1로 표시되는 플라본 또는 플라바논 유도체의 제조방법.

청구항 9.

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 7-카르복시메틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시 플라본; 7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-3',4',6-트리메톡시 플라본; 7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-3',4',6-트리메톡시 플라바논; 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본; 7-카르복시메틸옥시-6-n-펜틸옥시-3',4'-디메톡시 플라본; 7-카르복시메틸옥시-5-히드록시-6-n-부틸옥시-3',4'-디메톡시 플라본; 7-N-메틸아미도메틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본; 7-(N-히드록시-N-메틸아미도메틸옥시)-3',4',5-트리메톡시 플라본; 7-히드록시에틸옥시-3',4',5-트리메톡시 플라본; 및 7-히드록시에틸옥시-3',4',5,6-테트라메톡시 플라본으로 이루어지는 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 플라본 또는 플라바논 화합물 그리고 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.